

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transplante Hepático

O Transplante Hepático Ortotópico (THO) desenvolveu-se substancialmente nas últimas décadas e atualmente é o tratamento de escolha para doenças hepáticas terminais, especialmente cirrose hepática em seus estágios avançados, hepatite fulminante e tumores hepáticos principalmente o Carcinoma Hepatocelular (CHC) em estágios iniciais e atendendo certos critérios, além de outras causas menos frequentes¹. Associado à evolução das técnicas do THO, obteve-se um desenvolvimento importante na cirurgia hepatobiliar, cirurgia do trauma, suporte intensivo ao paciente cirúrgico e contribuindo para o aprendizado em cirurgia de forma ampla². Dessa forma, o THO abriu novas perspectivas para condução de pacientes com doenças hepáticas avançadas e até então sem cura tornando-se procedimento de escolha e rotineiro em diversos centros.

A primeira menção na literatura sobre transplante hepático é de 1955, quando C. Stuart Welch (Albany, NY) descreveu um transplante de fígado auxiliar em cão. Os resultados foram ruins porém no decorrer do 7 anos seguintes, foram desenvolvidas técnicas cirúrgicas, meios para preservação do órgão e melhores conhecimentos sobre a relação fisiológica entre o fígado e as demais vísceras abdominais³. A primeira tentativa de transplante hepático em humanos foi realizada nos Estados Unidos em Denver, Colorado, por Thomas Starzl, em 1963, em uma criança de três anos de idade, portadora de atresia de vias biliares utilizando enxerto proveniente de um doador falecido, porém em virtude de alterações de coagulação acabou falecendo durante a operação em razão de hemorragia. Somente em 1967, o mesmo Starzl obteve resultado favorável em uma criança de 2 anos, portadora de colangiocarcinoma, apresentando sobrevida de 13 meses, vindo a falecer em decorrência de metástases da doença original^{4,5}. O primeiro THO bem sucedido na América Latina foi realizado no Hospital das Clínicas de São Paulo, pela equipe da Unidade de Fígado no dia primeiro de setembro de 1985. O primeiro transplante hepático inter vivos (THDV) foi realizado por Silvano Raia em São Paulo, em 1988, empregando doador vivo relacionado⁵.

Com a descoberta da ciclosporina em 1979 por Borel e Calne, o transplante hepático atingiu melhores índices de sobrevivência dos pacientes chegando a 70% em 1 ano⁴. Outro marco importante na história do desenvolvimento do transplante hepático ocorreu em 1983, quando o Ministério da Saúde dos Estados Unidos promoveu uma reunião em Washington envolvendo especialistas de diversas áreas para definir alguns aspectos relacionados ao transplante hepático. Até aquele momento, haviam sido realizados aproximadamente 500 transplantes e o principal objetivo era determinar as indicações do THO. Em janeiro de 1984, foi então publicado o consenso americano referente ao THO, e o mais importante, de modo que o transplante de fígado deixava de ser um procedimento experimental e tornando-se um procedimento terapêutico indicado nos pacientes portadores de doença hepática crônica, progressiva e irreversível, sem alternativas tradicionais de tratamento, e que não houvesse contra-indicações. Além disso, com o desenvolvimento da solução de Wisconsin, por Folkert Belzer em 1987, permitiu a preservação do órgão por até 24 horas, facilitando o transporte para locais mais distantes e aumentando assim o número de doadores disponíveis^{4,6}.

Com a obtenção de melhores resultados e definições de critérios e indicações do THO, surge um novo obstáculo, o qual seria a desproporção entre os pacientes em fila de espera e a oferta de órgãos para serem transplantados. Em 1988, Pichlmayr e cols descreveram a técnica de "split liver", que consistia na divisão do fígado inicialmente para suprir a demanda de órgãos menores para serem utilizados em crianças, nos quais o restante do fígado seria descartado⁷. Com o desenvolvimento da técnica de divisão do enxerto, verificou-se que esse procedimento poderia beneficiar dois pacientes normalmente obtendo um segmento menor utilizado em uma criança pequena e um maior utilizado para um adulto. No entanto essa técnica é acompanhada de aumento do risco de complicações biliares, isquemia de parte do órgão e ainda em risco maior de retransplante. Levantamentos recentes apontam uma diminuição na incidência dessas complicações em centros com grande experiência nesta técnica^{7,8}.

Associada à técnica de divisão do enxerto, outra opção é o emprego de um doador vivo, definido como Doador de Fígado Vivo Relacionado ou também conhecido como doador inter-vivo⁸. O transplante hepático de doador vivo, THDV, emergiu como uma alternativa ao transplante de doador cadáver, TDC, principalmente, em razão do grande aumento das filas de espera. As grandes vantagens do THDV é a diminuição do tempo de espera pelo transplante, a utilização de enxertos de boa qualidade e a possibilidade de compensar melhor clinicamente o receptor, e dessa forma, programar a operação para um melhor momento⁹. As taxas de sobrevida a longo prazo são semelhantes ao TDC, todavia o risco de complicações biliares, vasculares e retransplante são maiores. Além disso, devem ser levadas em consideração a exposição do doador vivo a uma operação, a qual ele não necessitaria ser submetido e ainda questões éticas como a autonomia sobre o próprio corpo e a comercialização de órgãos^{10,11}. Casos de complicações com doadores são claramente subnotificados, porém, foram descritos óbitos de doadores, principalmente naqueles casos em que foi realizado ressecção do lobo direito e ainda caso de doadores que necessitaram de transplante hepático em virtude do volume hepático remanescente insuficiente^{9,12}.

1.2 – Transplante Hepático no Brasil

No Brasil, o transplante hepático é regulamentado pela portaria No. 2.600, de 21 de outubro de 2009, revisada com o objetivo de atualizar, aperfeiçoar e padronizar o funcionamento de Sistema Nacional de Transplantes (SNT), e assim, determinar quais as indicações e situações que caracterizem prioridade¹³. Além disso, desde a implantação da portaria No. 1.160, de 29 de maio de 2006, modificou-se o critério de distribuição de fígado de doador cadáver para transplante, implantando o critério de gravidade do estado clínico do paciente; dessa forma, tanto os paciente inscritos previamente como os que viriam a ser inscritos após a implantação deste novo sistema estariam sujeitos às novas regras de alocação de órgãos, ou seja, a lista de espera não seria mais de acordo com a ordem de inscrição, e sim, por meio de critério de gravidade adotando o sistema MELD - modelo para doença hepática em

estágio terminal para adultos e adolescentes maiores de 12 anos e PELD - doença hepática em estágio terminal pediátrico, para menores de 12 anos. Seriam utilizadas dosagens séricas de bilirrubina total, creatinina e Relação Normalizada Internacional de atividade da protrombina (RNI) para o cálculo do MELD e dosagens séricas de bilirrubina total, albumina e RNI para calcular o PELD¹⁴.

O critério MELD foi inicialmente adotado nos Estados Unidos, em fevereiro do 2002, com o objetivo de priorizar pacientes com doença hepática avançada em lista de espera para THO. O objetivo foi reduzir a mortalidade de pacientes em lista de espera priorizando aqueles pacientes com maior gravidade¹⁵, porém existia o temor de que ao transplantar pacientes mais graves, ocorreria uma piora dos resultados com o aumento da incidência de complicações e ainda um aumento na mortalidade após a cirurgia¹⁶. No Brasil, a implantação do critério MELD para organização das listas de espera para transplantes ocorreu em Julho de 2006^{16,17}. Após a implantação deste modelo, foi observada uma redução no tempo de espera por um transplante, assim como a redução da mortalidade em lista de espera^{16,18}. Além disso, ao contrário do que se temia, não houve mudança nos resultados pós-operatórios exceto naqueles casos de MELD extremamente altos¹⁸.

Dessa forma, mesmo com indicações bem estabelecidas, critérios determinados para distribuição dos órgãos e organização da fila de espera por um transplante, o grande obstáculo continuava a ser a oferta limitada de órgãos para a realização de transplante^{15,16}.

1.3 – Doadores de Critério Expandido

Com a finalidade de ampliar a oferta de órgãos, equipes transplantadoras começaram a utilizar enxertos hepáticos antes recusados, nomeados de doadores marginais, fígados de critério expandido ou ainda doadores de critérios expandido (DCE)¹². Um dos principais exemplos foi a utilização de órgãos ofertados de pacientes de idade avançada. Acredita-se que tais órgãos fossem mais vulneráveis a lesões induzidas pela

isquemia/reperfusão devido a menor capacidade de regeneração além da maior probabilidade de comorbidades tais como obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia, aumentando os índices de esteatose hepática e aterosclerose, aumentando dessa forma, os riscos. Maiores índices de complicações biliares e colestase foram associadas a doadores com mais de 60 anos. Além disso, foi observado também maiores risco de disfunção do enxerto e até mesmo não funcionamento primário, situações gravíssimas que normalmente necessitam de retransplantes, e quando não realizados, evoluem a óbito nos primeiros 7 dias a contar da cirurgia¹⁹.

Interessantemente, quando avaliada a utilização de fígados de pacientes idosos, todavia na ausência de outros fatores de risco, a sobrevida e a frequência de não funcionamento do enxerto foi semelhante aos daqueles que receberam órgãos de doadores jovens²⁰. Entretanto, de modo contraditório, resultados negativos foram observados em receptores portadores de hepatite C, mesmo em doadores a partir dos 40 anos, desde recorrência da doença, colestase, perda do enxerto e ainda mortalidade^{19,20,21}.

A realidade é que a utilização de doadores de idade avançada continua a aumentar mundialmente e até o momento não existe consenso referente ao limite de idade para sua utilização. Algumas estratégias podem ser utilizadas para diminuir seus riscos tais como otimização do processo de transplante com diminuição do tempo de isquemia fria. Além disso, já está bem estabelecido que receptores portadores de hepatite C são candidatos não ideais para receber fígados de doadores de idade avançada devendo evitar essa combinação sempre que possível¹⁹.

Outra alternativa para aumentar a oferta de órgãos para transplante foi a utilização de doadores após parada cardíaca ou ainda de causa cardiológica²². Nesses casos, os doadores apresentam um longo período de baixa perfusão durante a fase de assistolia, proporcionando um aumento do risco de lesões biliares por isquemia além de taxas maiores de não funcionamento primário do enxerto²³. Sendo assim, ocorre uma piora na morbidade e na mortalidade, em comparação com doadores em morte encefálica²⁴. Entretanto, a utilização desses pacientes tem aumentado, especialmente nos Estados Unidos (4,5%

em 2008 comparado a 0,5% em 1999). Diversas abordagens para diminuir as lesões provocadas pela isquemia, tanto quente como fria, vêm sendo desenvolvidas com a obtenção de melhores resultados, tais como procedimentos cirúrgicos rápidos, rigoroso controle do tempo de isquemia quente, seleção adequada do receptor, início precoce da operação do receptor; associado a seleção de receptores de baixo risco foi possível obter resultados semelhantes a doadores de morte encefálica^{19,23}.

A esteatose hepática é outro critério importante de mal prognóstico, principalmente naqueles pacientes com esteatose macrovesicular, associado desde o aumento do risco de complicações pós-operatórias ao não funcionamento primário^{12,20}. Existe um consenso geral de que até 30% de esteatose macrovesicular não prejudicam o resultado pós-operatório, entretanto, aqueles com mais do que 60% são proibitivos para utilização uma vez que há altíssimo risco de NFP, lesão renal grave, maior tempo hospitalar, complicações biliares, falência do enxerto e ainda mortalidade^{19,20}.

Outra situação, neste caso, não relacionada diretamente com as características do doador, mas, referente ao processo de captação e implante do órgão doado é o tempo de isquemia fria, definido como o momento da perfusão do órgão e em que ocorre a parada cardíaca para posteriormente ser armazenado em condições de baixas temperaturas até o momento em que será implantado no receptor¹⁹. Dessa forma, sabe-se que maiores TIF estão associados a piores prognósticos. A partir de 8 horas de isquemia fria já é possível observar maiores riscos de complicações biliares, NFP e ainda maior risco de disfunção do enxerto a longo prazo^{19,20}.

Hipotensão arterial prolongada e instabilidade hemodinâmica estão fortemente associadas a piores resultados. A utilização de drogas inotrópicas positivas (drogas vasoativas – DVA) podem ser utilizadas como marcadores de mal prognósticos, todavia, a utilização de nora-adrenalina quando associada a adequado controle pressórico promove melhores resultados²⁵.

A hipernatremia também é tema de fortes discussões visto que altos níveis de sódio sérico estariam associados a maiores riscos de complicações e ainda ao não funcionamento do enxerto^{20,26,27}. No entanto, esses resultados

são contraditórios e, além disso, os trabalhos frequentemente utilizam valores diferentes como ponto de corte para avaliar a hipernatremia. Historicamente, centros de transplantes evitavam utilizar enxertos de doadores hipernatrêmicos por medo de maiores complicações. Trabalhos antigos associavam elevados níveis de sódio à perda precoce do enxerto, disfunção do enxerto e NFP^{20,26}. Entretanto, estudos recentes não conseguem confirmar esse risco²⁸.

Em algumas situações ainda mais extremas, ocorre por meio da utilização de órgãos de doadores portadores de infecções crônicas, como no caso da hepatite B, hepatite C e pacientes HIV positivos^{12,19,20}.

Com relação aos pacientes portadores de hepatite B, haveria duas discussões. A utilização de órgãos provenientes de doadores HBsAg negativos, porém anti-HBC positivos sabendo que mesmo se tratando de pacientes expostos ao vírus mas que evoluíram com a cura, estudos demonstram em alguns casos presença de DNA viral no tecido hepático desses pacientes. Além disso, existiria ainda a possibilidade de utilização de doadores HBsAg positivos, sem sinais de doença hepática crônica, para receptores HBsAg positivos, que de qualquer forma necessitariam de terapia anti-viral. Ambas as situações são extremamente questionáveis¹⁹.

De forma semelhante, a utilização de doadores com sorologia positiva para HCV em doadores HCV positivos implica em diversos fatores: recorrência precoce da doença naqueles com baixa viremia e utilização de órgãos já com estágios iniciais de fibrose, prejudicando resultado pós-operatório^{19,20}.

Existe ainda a possibilidade de utilização de enxertos de doadores HIV positivos para receptores HIV positivos, aumentando assim o acesso de pacientes HIV positivos ao transplante, no entanto, ainda não há experiência quanto às implicações a longo prazo¹⁹.

Muitos estudos vêm colaborando e demonstrando resultados aceitáveis com a utilização de fígados de critério expandido, com o objetivo de diminuir o tempo de espera nas filas de transplantes. Durante os últimos anos, muitos esforços vêm sendo realizados para definir critérios, parâmetros e pontos de corte, mas até o momento não existe uma definição precisa pela comunidade

transplantadora. Diversos fatores de risco, como idade avançada do doador, tempo de isquemia fria prolongada, tempo de internação prolongado, hipotensão, esteatose hepática e elevados níveis de sódio são alguns dos fatores mais estudados e relacionados como um maior risco de pior prognóstico²⁹. Ante o exposto, os estudos tentam demonstrar de forma criteriosa como esses fatores de risco podem ser combinados de forma a manterem resultados satisfatórios e aceitáveis²⁰.

O fato de não existir uma definição do que seria um órgão, ou melhor, um fígado de critério expandido dificulta a avaliação dos resultados e, ainda, prejudica a comparação de trabalhos em centros diferentes pelo mundo. Dessa forma, alguns autores definiram certos critérios com o objetivo de classificar de maneira objetiva a qualidade dos enxertos e assim possibilitar uma adequada avaliação dos resultados pós-operatórios e permitir uma comparação entre os diferentes centros³⁰. Bacchella e cols, avaliaram os enxertos de acordo com um critério utilizado anteriormente por Briceño e cols, onde foi atribuído 1 ponto para as seguintes características: idade > 60 anos, período de intubação orotraqueal > 4 dias, tempo de isquemia fria > 13 horas, macroesteatose hepática > 30%, bilirrubina total > 2.0mg/dl, alanina aminotransferase (ALT) >170 U/l e aspartato aminotransferase > 140 U/l. E foram atribuídos 2 pontos para as seguintes: uso de droga vasopressora (qualquer dosagem de noradrenalina ou dobutamina) e dosagem sérica de sódio > 155 mEq/l. Foi considerado fígado de critério expandido aqueles com escore maior ou igual a 3³¹.

1.4 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia da utilização de fígados de critério expandido para transplantes pela equipe de transplante hepático do hospital Meridional.

1.5 Objetivos Específicos

Avaliar a sobrevida no período precoce de 0 a 30 dias, no período tardio de 31 a 90 dias e de forma global 0 a 90 dias, para identificar se houve diferença na sobrevida nos grupos de acordo com o enxerto utilizado.

Avaliar a sobrevida nesses mesmos períodos de acordo com a classificação MELD e comparar se houve diferença nos resultados.

Identificar se houve alguma variável específica que contribuiu para que ocorresse um aumento da mortalidade.

Avaliar outros fatores que poderiam interferir no resultado pós-operatório, tais como o tipo de solução de preservação utilizada para perfusão na captação do órgão para a doação, ocorrência de parada cardiorrespiratória do doador ou ainda a causa morte do doador.

Avaliar se ocorreu aumento do risco de retransplante devido a utilização de DCE.

Avaliar se ocorreu aumento de não funcionamento primário devido utilização de DCE.

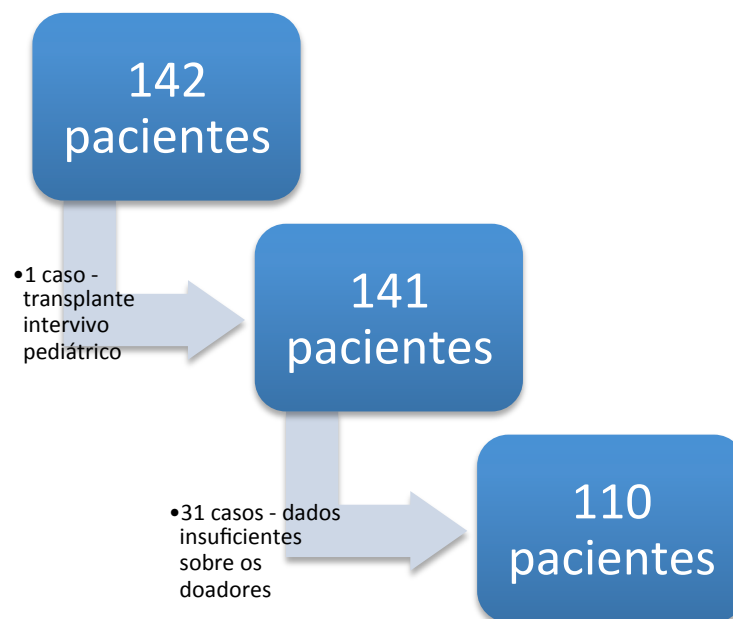
2 MÉTODO

Estudo retrospectivo por meio do análise de prontuários de pacientes em morte encefálica que doaram seus órgãos, na Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos do Espírito Santo – CNCDO/ES, e tiveram seus órgãos, em especial, o fígado ofertado para transplante e captados e implantados pela equipe de transplante hepático do Hospital Meridional, no período de julho de 2007 a agosto de 2013, comparando o resultado obtido no transplante com a utilização de tais órgãos.

2.1 – Levantamento de dados

Nesse período, foram operados pela equipe do Hospital Meridional 142 pacientes. Entre eles, uma paciente foi excluída do estudo por se tratar de um transplante pediátrico que recebeu parte do órgão de um doador vivo relacionado, o que não contempla o objetivo do trabalho. Além desse, outros 31 pacientes não puderam ser incluídos em virtude de dados incompletos referentes aos doadores, sendo a maior parte desses pacientes submetidos ao transplante anteriormente a 2010, período em que os dados não eram informatizados, restando, portanto, 110 pacientes para serem avaliados.

Figura 1 – Fluxograma da seleção da casuística dos receptores



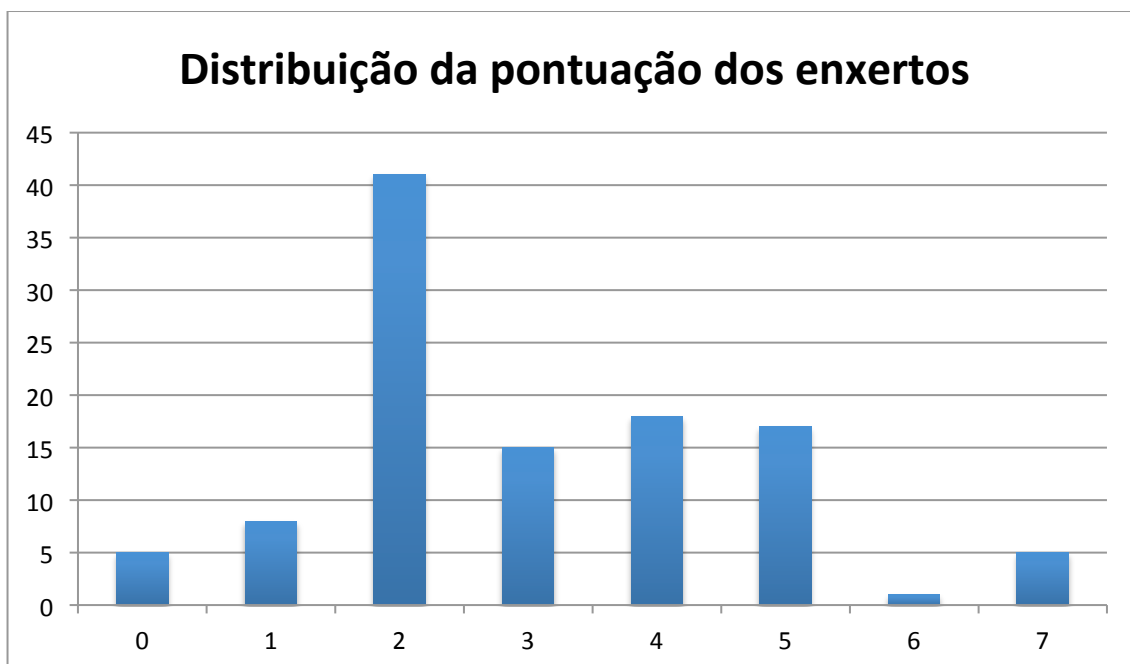
2.2 – Avaliação da amostra

Na amostra de 110 pacientes, 88 pacientes eram do sexo masculino (80%) e 22 pacientes do feminino (20%). A média das idades foi de 51,2 anos (DP 11,3), sendo que o transplantado mais jovem contava com 14 anos e o mais idoso com 69 anos. A média do MELD dos pacientes foi 17 (DP 6,7), sendo o menor valor de 6 e o maior de 41.

Nessa amostra, 46 indivíduos (41,8%) tinham história pregressa do uso de álcool, 22 pacientes (20%) apresentavam hepatite B crônica, 26 pacientes (23,6%) apresentavam diagnóstico de hepatite C. A presença de carcinoma hepatocelular foi encontrada em 34 casos. Outras causas foram responsáveis por 29 transplantes, (26,4%), entre elas podemos citar hepatite fulminante, cirrose biliar primária e secundária, síndrome de Budd-Chiari, metástase de tumores carcinoides, esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e criptogênica.

O critério para avaliação e distribuição dos enxertos em dois grupos foi semelhante ao utilizado por Bacchella e cols e inicialmente proposto por Briceño. Foi atribuído um ponto para as seguintes características: idade do doador > 60 anos, tempo de intubação orotraqueal (IOT) > 4 dias, bilirrubina total > 2mg/dl, ALT > 170 U/l e AST > 140 U/l. E dois pontos para as seguintes: uso de droga vasoativa (dopamina, noradrenalina ou dobutamina) e sódio sérico > 155mEq/l. Dessa forma, consideramos o fígado como critério expandido quando alcança 3 ou mais pontos. Foram excluídos da análise o tempo de isquemia (> 13h) e esteatose hepática, em virtude de que normalmente os fígados esteatóticos serem descartados e não dispormos de exame histopatológico no momento da captação e, portanto, não avaliarmos de maneira microscópica os enxertos captados. Em relação ao tempo de isquemia de 13 horas, normalmente é levado em consideração o tempo necessário para que o órgão chegue ao centro onde o fígado será transplantado e só é aceitado o órgão se o tempo estimado para implantar o mesmo for menor do que 12 horas.

Figura 2: Distribuição dos enxertos segundo pontuação de gravidade



A análise estatística iniciou-se pela caracterização da amostra: a) referentes ao receptor: por meio da idade do paciente no momento do transplante, MELD pré-operatório; b) referentes ao doador: idade, gênero, variáveis laboratoriais utilizadas para distribuição dos grupos, causa da morte encefálica; c) referente as características do processo de captação ao implante: tempo de isquemia fria, solução utilizada para perfusão e preservação do órgão, tempo de isquemia quente e local de captação do órgão.

Sendo assim, obtivemos dois grupos: 56 pacientes que receberam enxertos de doadores de critério expandido (DCE) e outros 54 pacientes que receberam órgãos chamados de padrão (DPa) exclusivamente com a finalidade de diferenciar os dois grupos.

No grupo padrão, encontramos uma média de idade nos receptores de 51,3 anos (DP 11,8), sendo o mais jovem com 14 anos e o mais velho com 67 anos, 44 pacientes do gênero masculino (81,5%) e 10 pacientes femininos (18,5%). Com relação à classificação MELD, a media foi de 16 (DP 5), sendo o menor valor encontrado de 6 e o maior de 31. Ao distribuímos em pacientes com MELD baixo e pacientes com MELD alto, encontramos 40 pacientes

(74,1%) com MELD menor do que 20 e 14 pacientes (25,9%) com MELD maior ou igual a 20.

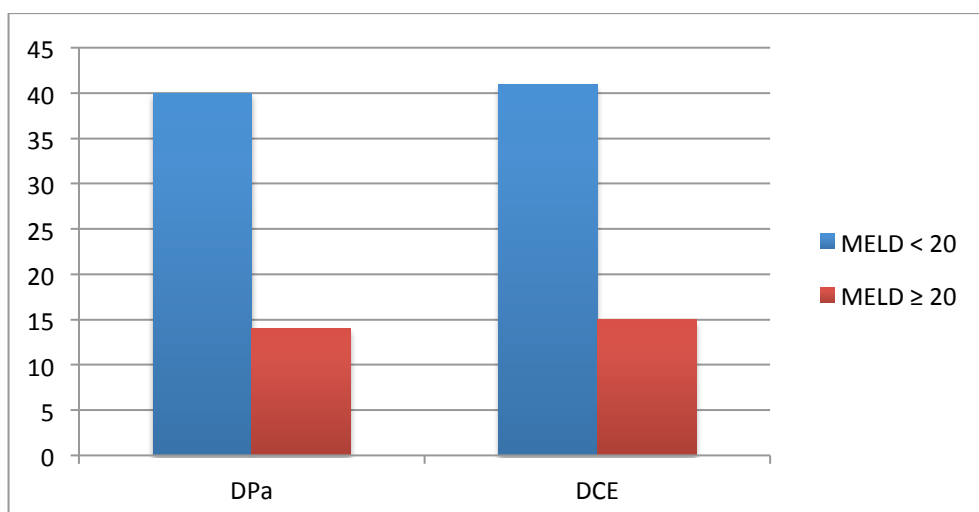
No grupo que recebeu fígados de critério expandido, encontramos uma média de idade nos receptores de 51,2 anos (DP 10,9), sendo o transplantado mais jovem com 15 anos de idade e o mais velho com 69 anos, 44 pacientes do gênero masculino (78,6%) e 10 pacientes do feminino (21,4%). No tocante à classificação MELD, a média foi de 17 (DP 6), sendo o menor valor encontrado de 6 e o maior valor de 41. Ao distribuímos em pacientes com MELD baixo e pacientes com MELD alto, encontramos 41 pacientes (73,2%) com MELD menor do que 20 e 15 pacientes (26,8%) com MELD maior ou igual a 20.

Tabela 1: Caracterização dos receptores por idade e classificação MELD

	DPa				DCE				Geral			
	Min	Max	Med	DP	Min	Max	Med	DP	Min	Max	Med	DP
Idade	14	67	51,3	11,8	15	69	51,2	10,9	14	69	51,2	11,3
MELD	6	31	16	5	6	41	17	6	6	41	17	6,7

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido

Figura 3: Distribuição de acordo com o MELD nos grupos DPa e DCE.



DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido

Na avaliação dos doadores, classificados como DPa encontramos uma média de idade de 30,6 anos (DP 14,7%), com o doador mais jovem apresentando 8 anos e o doador mais idoso 59 anos. Quarenta e dois doadores (77,8%) eram do sexo masculino e o restante, 12 doadores (22,2%) do feminino. O tempo médio de intubação orotraqueal foi de 2,4 dias (DP 2,0), sendo o menor tempo de 0 e o maior de 12 dias. O valor médio de AST foi de 66,1 U/L (DP 41,6), sendo o menor valor de 8 U/L e maior de 153 U/L. O valor médio de ALT foi de 38,6 U/L (DP 28,1), sendo o menor valor de 9 U/L e maior de 138 U/L. O valor médio de Bilirrubina total foi de 0,8 mg/dL (DP 0,5), sendo o menor valor de 0,02 mg/dL e o maior 2,34 mg/dL. O valor médio do sódio (Na) foi de 145,5 mEq/L (DP 8,3), sendo o menor valor de 130 mEq/L e o maior de 173 mEq/L. Com relação à utilização de droga vasoativa, 39 pacientes (72,2%) utilizavam alguma droga para manutenção adequada da pressão arterial, enquanto 15 doadores (27,8%) não necessitavam de uso de nenhuma DVA.

No que tange a avaliação dos doadores classificados como DCE, encontramos uma média de idade de 31,4 anos (DP 14,9). O doador mais jovem contava com 10 anos e o doador mais idoso 69 anos. Quarenta e quatro doadores (78,6%) eram do sexo masculino e o restante, 12 doadores (21,4%) do feminino. O tempo médio de intubação orotraqueal foi de 5,3 dias (DP 4,9), sendo o menor tempo de 1 e o maior de 30 dias. O valor médio de AST foi de 121,3 U/L (DP 146,0), sendo o menor de 16 U/L e maior de 841 U/L. O valor médio de ALT foi de 77,4 U/L (DP 77,2), sendo o menor de 10 U/L e o maior de 375 U/L. O valor médio de bilirrubina total foi de 0,9 mg/dL (DP 0,8), sendo o menor de 0,16 mg/dL e o maior 3,9 mg/dL. O valor médio do sódio (Na) foi de 159,5 mEq/L (DP 12,5), sendo o menor de 130 mEq/L e o maior de 199 mEq/L. Com relação à utilização de droga vasoativa, 53 pacientes (94,6%) faziam uso de alguma droga para a manutenção adequada da pressão arterial, enquanto apenas 3 doadores (5,4%) não necessitavam de nenhuma DVA.

Tabela 2: Caracterização das variáveis utilizadas para classificar a qualidade do enxerto.

	DPa				DCE				Geral			
	Min	Max	Média	DP	Min	Max	Média	DP	Min	Max	Média	DP
Idade (anos)	8	59	30,6	11,8	10	69	31,4	14,9	8	69	31,0	14,7
UTI-IOT (d)	0	12	2,4	2,0	1	30	5,3	4,9	0	30	3,9	4,0
AST (U/L)	8	153	66,1	41,6	16	841	121,3	146,0	8	841	97,4	116,0
ALT (U/L)	9	138	38,6	28,1	10	375	77,4	77,2	8	375	60,2	63,3
BT (mg/dL)	0,02	2,34	0,8	0,5	0,16	3,9	0,9	0,8	0,02	3,9	0,85	0,71
Na (mEq/L)	130	173	145,5	8,3	130	199	159,5	12,5	130	199	153,4	12,9
DVA	Sim	39	Não	15	Sim	53	Não	3	Sim	92	Não	18
		72,2%		27,8%		94,6%		5,4%		83,6%		16,4%

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido, UTI – Unidade de terapia intensiva, IOT – intubação orotraqueal, AST – aspartato amino- transferase, ALT – alanina aminotransferase, BT – bilirrubina total, Na – sódio, DVA – Droga vasoativa

Durante o processo de doação dos órgãos, desde o evento causador da morte encefálica até o momento da captação do fígado, 7 doadores (13%) tiveram como intercorrência uma parada cardiorrespiratória no grupo DPa, sendo submetidos a medidas de ressuscitação e posterior estabilização do quadro cardiológico. Enquanto isso no grupo DCE, 3 doadores (5,4%) tiveram como intercorrência uma PCR, sendo submetidos da mesma forma a medidas de ressuscitação e posterior estabilização clínica.

Tabela 3: Parada Cardiorrespiratória durante processo de doação de órgãos

		DPa		DCE		Geral	
		n	%	N	%	n	%
PCR	Não	47	87,0	53	94,6	100	90,9
	Sim	7	13,0	3	5,4	10	9,1

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido, PCR – parada cardiorrespiratória

Entre as causas de óbitos do grupo DPa, a mais comum foi decorrente de traumatismo crânio encefálico (TCE) em 28 casos, (65,1%) englobando as suas diversas causas (acidentes e agressões por arma de fogo ou arma branca), seguidos de acidente vascular encefálico (AVE) em 13 casos (30,2%). Da mesma forma no grupo DCE, entre as causas de óbitos, a mais frequente foi decorrente de traumatismo crânio encefálico em 31 casos, (66,0%), seguidos de acidente vascular encefálico (AVE) em 14 casos (29,8%).

Tabela 4: Causa da Morte Encefálica

	DPa		DCE		GERAL	
	N	%	N	%	n	%
TRAUMA	28	65,1	31	66,0	59	53,6
AVE	13	30,2	14	29,7	27	24,5
OUTRAS	2	4,7	2	4,3	4	3,6

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido, AVE – acidente vascular encefálico

Os locais mais frequentes de captação dos fígados classificados como DPa foram na grande Vitória, 29 captações (56,9%) seguido de 20 captações (39,2%) pelo interior do estado e 2 captações (3,9%) ocorridas em outros estados. De forma semelhante no grupo DCE, os locais mais frequente de captação foram também na grande Vitória, 26 captações (46,4%) seguido de 22 captações (39,3%) pelo interior do estado e 8 captações (14,3%) ocorridas em outros estados.

Tabela 5: Local da operação para captação dos órgãos

	DPa		DCE		Geral	
	n	%	n	%	N	%
Grande Vitória	29	56,9	26	46,4	55	51,4
Interior do estado	20	39,2	22	39,3	42	39,3
Outro estado	2	3,9	8	14,3	10	9,3

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido

Com relação ao ato operatório e à logística de transporte do órgão até a sua implantação dos DPa, o tempo médio de isquemia fria foi de 482,1 minutos (DP 148,1), sendo o menor tempo 255 minutos e o maior 945 minutos. A solução de preservação utilizada para perfusão do órgão mais frequentemente utilizada foi Celsior em 18 enxertos (56,3%) e IGL 1 em 14 enxertos (46,7%). O

tempo médio da isquemia quente foi de 30,8 minutos (DP 7,4), com menor tempo de 16 e o maior de 45 minutos.

Enquanto isso no grupo DCE, o tempo médio de isquemia fria foi de 568,2 minutos (DP 187,5), sendo o menor de 300 minutos e o maior 1060 minutos. A solução de preservação utilizada mais frequentemente utilizada foi Celsior em 18 enxertos (62,1%), IGL 1 em 9 enxertos (31%) e SPS em 2 casos (6,9%). O tempo médio da isquemia quente foi de 32 minutos (DP 8,5), com menor de 15 e o maior de 60 minutos.

Tabela 6: Variáveis referentes ao ato operatório

	DPa				DCE				Geral			
	Min	Max	Med	DP	Min	Max	Med	DP	Min	Max	Med	DP
IQ (min)	16	45	30,8	7,4	15	60	32,0	8,5	15	60	31,4	8,0
IF (min)	255	945	482,1	148,1	300	1060	568,2	187,5	255	1060	526,0	174,0

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido, IQ – isquemia quente, IF – isquemia fria

Tabela 7: solução de preservação utilizada para perfusão do fígado

	DPa		DCE		Geral	
	n	%	n	%	n	%
Celsior	18	56,3	18	62,1	36	59,0
IGL 1	14	46,7	9	31,0	23	37,7
SPS	0	0,0	2	6,9	2	3,3

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido

2.3 – Análise estatística

Para verificar a relação de causa e efeito das variáveis idade e clínicas com os óbitos menores que 30 dias, entre 31 e 90 dias e do momento da cirurgia até noventa dias, foi realizada a regressão logística múltipla com o método de *Backward* que retira da equação de regressão as variáveis que não são fatores de influência para o modelo através da significância do teste de Wald³². Também foram apresentadas a *Odds Ratio* – OR (Razão de chances) e o pseudo- R^2 que é similar ao coeficiente de determinação R^2 (proporção de explicação da variável dependente em função das independentes) da regressão linear³³.

O nível de significância adotado foi de 5% com intervalo de confiança de 95% e o programa utilizado nas análises foi o IBM SPSS *Statistics version 21*.

3 RESULTADOS

3.1 – Análise descritiva

A sobrevida observada no grupo padrão foi a seguinte: no período precoce, o qual engloba do momento do transplante até 30 dias de operado, 0 a 30 dias, apresentou uma sobrevida de 94,4% (3 óbitos / 54 pacientes). A sobrevida tardia, no período de 31 a 90 dias foi de 86,3% (7 óbitos / 51 pacientes). Ao avaliar a sobrevida global que envolve os 90 dias de pós-operatório, ou seja, 0 a 90 dias a partir da operação, observamos uma sobrevida de 81,5% (10 óbitos / 54 pacientes).

Ao verificar a sobrevida no grupo critério expandido, encontramos o seguinte: no período precoce, que engloba do momento do transplante até 30 dias de operado, 0 a 30 dias, apresentou uma sobrevida de 85,7% (8 óbitos / 56 pacientes). A sobrevida tardia, do período de 31 a 90 dias, foi de 87,5% (6 óbitos / 48 pacientes). Avaliando a sobrevida global envolvendo os 90 dias de pós operatório, ou seja, 0 a 90 dias a partir da operação, observamos uma sobrevida de 75% (14 óbitos / 56 pacientes).

Tabela 8: Sobrevida precoce, tardia e global de acordo com os grupos e de forma geral

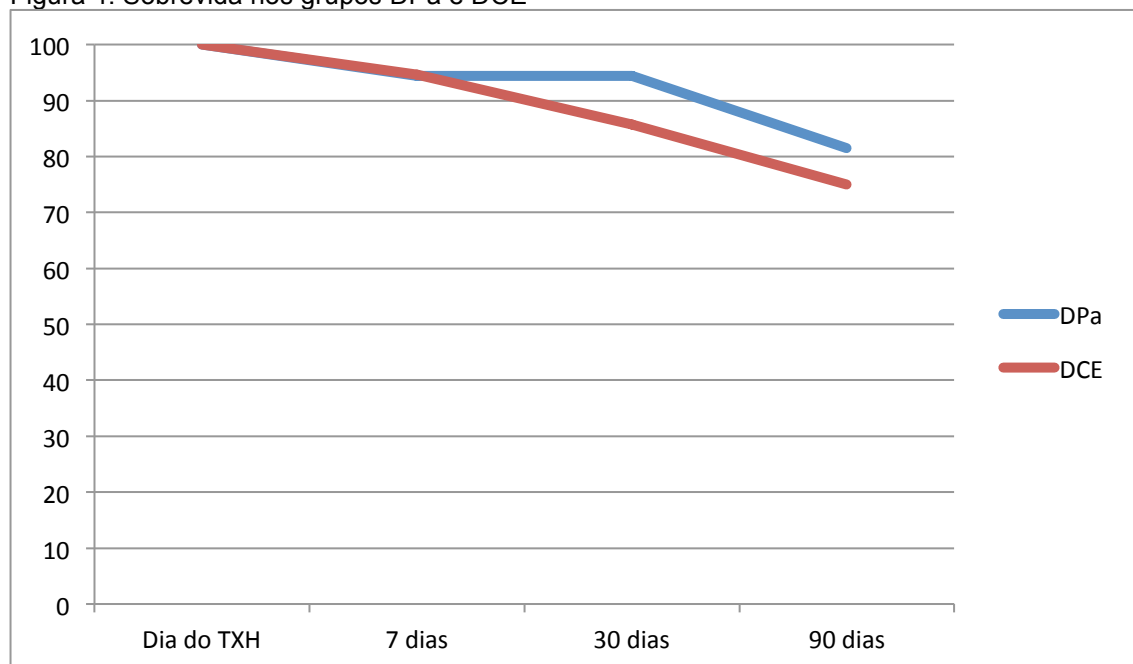
		DPa		DCE		Geral	
		n	%	n	%	n	%
Óbito entre 0 e 30 dias	Não	51	94,4	48	85,7	99	90
	Sim	3	5,6	8	14,3	11	10
Óbito entre 31 e 90 dias	Não	44	86,3	42	87,5	86	84,9
	Sim	7	13,7	6	12,5	13	15,1
Óbito entre 0 e 90 dias	Não	44	81,5	42	75	86	78,2
	Sim	10	18,5	14	25	24	21,8

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido

Ao examinar a sobrevida global, envolvendo toda a amostra de pacientes encontramos o seguinte: no período precoce, que engloba o

momento do transplante até 30 dias de operado, 0 a 30 dias, apresentou uma sobrevida de 90% (11 óbitos / 110 pacientes). A sobrevida tardia, do período de 31 a 90 dias foi de 84,9% (13 óbitos / 99 pacientes). Avaliando a sobrevida global envolvendo os 90 dias de pós operatório, ou seja, de 0 a 90 dias a partir da operação, observamos uma sobrevida de 78,2% (24 óbitos / 110 pacientes).

Figura 4: Sobrevida nos grupos DPa e DCE



DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido

Dividimos ainda a sobrevida de acordo com o grupo de doadores e subdividimos os receptores de acordo com o MELD pré-operatório e encontramos o seguinte: no grupo padrão, aqueles pacientes com MELD até 19, observamos uma sobrevida precoce de 95% (2 óbitos / 40 pacientes) , tardia de 86,8% (5 óbitos / 38 pacientes) e global 82,5% (7 óbitos / 40 pacientes). Nos pacientes com MELD maior ou igual a 20, observamos uma sobrevida precoce de 92,8% (1 óbito / 14 pacientes) , tardia de 84,6% (2 óbitos / 13 pacientes) e global 82,5% (3 óbitos / 14 pacientes).

No grupo DCE, encontramos o seguinte resultado: naqueles pacientes com MELD até 19, observamos uma sobrevida precoce de 90,2% (4 óbitos / 41 pacientes) , tardia de 91,9% (3 óbitos / 37 pacientes) e global 80,5% (7 óbitos /

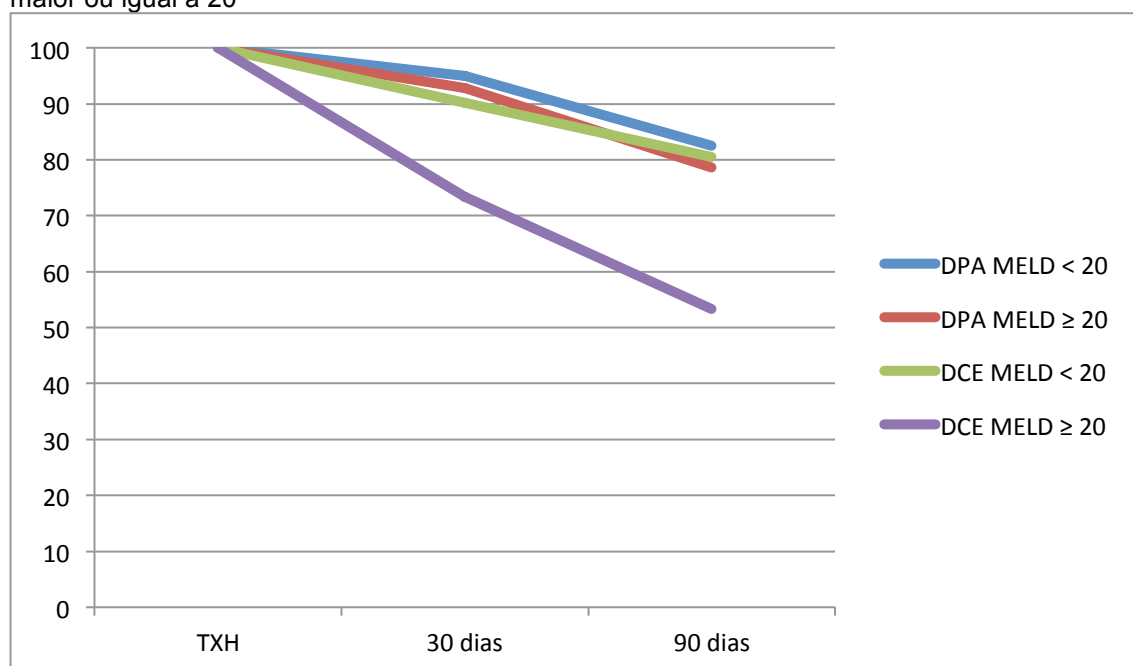
41 pacientes). Nos pacientes com MELD maior ou igual a 20, observamos uma sobrevida precoce de 73,3% (4 óbitos / 15 pacientes) , tardia de 72,7% (3 óbitos / 11 pacientes) e global 53,3% (7 óbitos / 15 pacientes).

Tabela 9: Sobrevida precoce, tardia e global de acordo com os grupos subdivididos em MELD baixo e alto

		DPa				DCE			
		MELD < 20		MELD ≥ 20		MELD < 20		MELD ≥ 20	
		N	%	n	%	n	%	n	%
Óbito entre 0 e 30 dias	Não	38	95	13	92,8	37	90,2	11	73,3
	Sim	2	5	1	7,2	4	9,8	4	26,7
Óbito entre 31 e 90 dias	Não	33	86,8	11	84,6	34	91,9	8	72,7
	Sim	5	13,2	2	15,4	3	8,1	3	27,3
Óbito entre 0 e 90 dias	Não	33	82,5	11	78,6	44	80,5	8	53,3
	Sim	7	17,5	3	21,4	7	19,5	7	46,7

DPa – Doador padrão, DCE – Doador de critério expandido

Figura 5: Sobrevida nos grupos DPa e DCE, subdivididos em MELD menor do que 20 e MELD maior ou igual a 20



Ao avaliar a frequência de não funcionamento primário, observamos no grupo padrão a ocorrência de quatro casos (7,4%). Desses pacientes, três evoluíram em óbito precoce (antes mesmo de 7 dias) e outro paciente conseguiu ser retransplantado, porém evoluiu em óbito em 53 dias de operado. No grupo DCE, notamos 4 casos, 7,1%. Nesse caso, 2 pacientes evoluíram

para óbito na primeira semana de operados. Outros dois foram submetidos a retransplantes, em que um deles evoluiu para óbito precoce e o outro teve um desfecho favorável com sobrevida maior que 90 dias.

Ao considerar a frequência de retransplante nos dois grupos, encontramos no grupo padrão a ocorrência de 2 retransplantes (3,7%), sendo um por trombose de artéria hepática tardia (após 30 dias do transplante), evoluindo bem e o outro devido a NFP, que evoluiu para óbito tardiamente, observando uma sobrevida de 50%. No grupo DCE, constatamos também a ocorrência de 2 RTX, ambos devido a NFP, o que resultou em um desfecho favorável e um óbito precoce, observando uma sobrevida também de 50%.

Tabela 10: Frequência de não funcionamento primário e retransplante

		DP		DCE		Geral	
		n	%	n	%	n	%
NFP	Sim	4	7,4	4	7,2	8	7,3
	Não	50	92,6	52	92,8	102	92,7
RTX	Sim	2	3,7	2	3,6	4	3,6
	Não	52	96,3	54	96,4	106	96,4

NFP – Não Funcionamento Primário, RTX – Retransplante

3.2 – Regressão Logística

A análise estatística foi feita por meio de regressão logística, com a finalidade de avaliar relações de causa e efeito entre as variáveis preditoras (independentes) e o desfecho, nesse caso a mortalidade nos períodos pré-determinados.

A regressão logística para o período precoce não apresentou nenhuma variável estatisticamente significativa na análise do grupo padrão. Já na avaliação do grupo DCE, a bilirrubina total (BT) elevada foi significativamente estatística, aumentando o risco de óbito em 3,06 vezes (p 0,019), assim como

a ocorrência de parada cardiorrespiratória apresentou um aumento do risco de óbito de 17,89 vezes (p 0,043), além disso, o MELD maior ou igual a 20 esteve associado a um aumento de 6,99 vezes (p 0,046).

Tabela 11: Regressão logística múltipla para o período de 0 a 30 dias

		Pseudo-R ²	Valor p	OR	Intervalo de 95% para OR	
					Inferior	Superior
DPa	Isquemia quente (min)		0.404	0.97	0.90	1.04
	AST	26.4%	0.487	1.04	0.94	1.15
DCE	MELD ≥ 20		0.046	6.99	1.04	47.22
	BT	28.9%	0.019	3.06	1.21	7.75
	PCR		0.043	17.84	1.10	291.08

A regressão logística para o período tardio, no grupo padrão, apresentou uma isquemia fria prolongada como risco aumentado de óbito. No entanto, no grupo DCE, o aumento foi pouco expressivo de 0,99 vezes (p 0,049). Além disso, a presença de MELD pré-operatório elevado (MELD ≥ 20), apresentando um aumento na mortalidade de 10,94 (p 0,035).

Tabela 12: Regressão logística múltipla para o período de 31 a 90 dias

		Pseudo-R ²	Valor p	OR	Intervalo de 95% para OR	
					Inferior	Superior
DPa	Isquemia fria (min)		0.037	1.01	1.00	1.03
	ALT	43.9%	0.106	0.92	0.83	1.02
	Censior (sol preservação)		0.237	0.13	0.00	3.87
DCE	Idade (receptor)		0.236	1.06	0.96	1.16
	MELD ≥ 20	34.0%	0.035	10.94	1.18	101.22
	Isquemia Fria (min)		0.049	0.99	0.99	1.00
	DVA		0.110	11.29	0.58	219.72

A regressão logística para os óbitos durante todo o período avaliado (0 a 90 dias) não apresentou significância para nenhuma variável analisada, logo a equação não revelou fatores que influenciam na mortalidade no grupo DP. No grupo MELD pré-operatório elevado e uso de enxerto de DPa, foi encontrado um aumento do risco de óbito de 5,18 vezes porém não foi significativo à análise estatística (p 0,26). Já no grupo DCE, a presença de MELD pré-operatório elevado esteve associado a um aumento do risco de óbito de 10,81

vezes (p 0,014). Além disso, a bilirrubina total (BT) elevada do doador esteve associada ao aumento de 7,11 vezes (p 0,022) no risco de óbito.

Tabela 13 : Regressão logística múltipla para o período de 0 a 90 dias

		Pseudo-R ²	Valor p	OR	Intervalo de 95% para OR	
					Inferior	Superior
DPa	Idade (receptor)		0.076	1.15	0.99	1.35
	MELD ≥ 20	31,9%	0.260	5.18	0.30	9.48
	IOT		0.194	2.00	0.70	5.72
	ALT		0.223	0.95	0.88	1.03
DCE	MELD ≥ 20		0.014	10.81	1.62	72.16
	Isquemia fria (min)	63,7%	0.154	1.00	0.99	1.00
	Trauma (causa)		0.260	3.72	0.38	36.50
	BT		0.022	7.11	1.33	37.93

A ocorrência de NFP e retransplante foi semelhante em ambos os grupos e na regressão não foram associados a nenhum fator de risco ou proteção.

4 DISCUSSÃO

Desde que o TXH foi instituído como tratamento de excelência, definitivo e curativo para doenças crônicas e terminais do fígado, ocorre um aumento progressivo e contínuo das filas de espera por um transplante. Diante disso, alternativas diversas foram utilizadas para aumentar a oferta de órgãos. Os primeiros trabalhos com o objetivo de tentar identificar fatores relacionados a piores resultados, como idade avançada, tempo de permanência em UTI, tempo de isquemia (quente e fria), exames laboratoriais, estado hemodinâmico e uso de DVA, datam de 1993^{31,34}.

Colaborando com esses dados, observamos que 50,9% (56 casos) dos enxertos utilizados para transplante no período do estudo foi de DCE, contribuindo para um aumento expressivo no número de transplantes realizados nesse período é em razão da ampliação dos critérios de aceitação dos enxertos hepáticos.

Assim, a utilização desses DCE é, no momento, uma das alternativas mais difundidas^{35,36}. Diversos trabalhos demonstram que esses órgãos podem ser seguramente utilizados quando se avalia o risco de complicações operatórias em comparação a um prolongado tempo em lista de espera para TXH, ou seja, ao se avaliar o custo benefício, a utilização de tais órgãos. Dessa forma, a grande maioria dos órgãos é utilizada descartando-se apenas aqueles com alterações características muito ruins, que tornam anti-ética a sua utilização³⁷. O principal objetivo dessas publicações é demonstrar os fatores que não influenciam no resultado e aqueles que podem prejudicar, de acordo com a situação onde sejam utilizados.

De modo semelhante à literatura, quanto é avaliada a sobrevida de forma global, ou seja, sem levar em consideração o MELD, observamos uma sobrevida discretamente pior no grupo DCE, porém sem obter significância estatística. Entretanto, quando se compara com estudos que avaliam critérios isoladamente, verificamos da mesma forma resultados semelhantes. Ao analisar, por exemplo, a sobrevida em pacientes acima de 50 anos no grupo DPa, observamos 100% de sobrevida nos pacientes que receberam órgãos de doadores com 50 anos ou mais (6 casos). Todavia, ao averiguar o grupo DCE,

constatamos uma sobrevida de 62,5% naqueles pacientes que receberam órgãos de doadores com 50 anos ou mais (8 casos). Portanto, se avaliarmos de forma global a sobrevida, independente de grupo, observamos uma sobrevida de 78,6% (3 óbitos em 14 casos), semelhante a sobrevida global independente do grupo analisado, 78,2% (24 óbitos em 110 pacientes avaliados)^{15,16,17}.

Já ao avaliar o resultado de acordo com o MELD dentro de cada grupo, verificamos uma diferença um pouco mais acentuada nos grupos com MELD elevado (maior ou igual a 20), em especial no grupo DCE. No entanto, só conseguimos obter significância estatística no grupo MELD elevado e receptor de DCE, no qual foi observado um aumento da mortalidade (em até 10,81 vezes), independente do período de tempo avaliado. Resultado semelhante ao encontrado por Bacchella e cols, que encontrou uma sobrevida em 30 dias de 64,7% em transplantados com MELD alto e que receberam enxertos de DCE, enquanto aqueles portadores de MELD baixo e que receberam fígados de DP apresentaram uma sobrevida de 93,4% (ao passo que no nosso estudo, observamos sobrevida de 95% e 73,3% para esse período)³⁰.

Não é observado resultados nas piores nas taxas de sobrevida após a implantação do critério MELD para distribuição dos enxertos, mantendo resultados semelhantes na sobrevida no período de 90 dias (pré-MELD 93% vs pós-MELD 89%, +- 3), como observado pelo grupo de Zurich, na Suíça³⁸. Eles observaram uma importante diminuição da mortalidade em lista de espera, de 25% na era pré-MELD para 13% na pós MELD, além da diminuição do tempo de espera em fila, o qual reduziu de 334 dias para 204 após a sua implantação. No entanto, com o aumento do MELD dos pacientes submetidos a transplante e conseqüente aumento da gravidade dos pacientes operados, apesar de não levar a uma piora da sobrevida, pode-se observar um aumento significativo dos custos de aproximadamente 55,5% por paciente, ocasionado pelo aumento do tempo médio de internação e demais fatores que aumentam o custo desta³⁸.

Entre os fatores utilizados para avaliar a qualidade do enxerto, o único que conseguimos associar ao aumento da mortalidade, tanto precoce quando de forma geral, foi a elevação da bilirrubina (>2), observando o aumento do

risco de óbito precoce de 3,1 vezes e o aumento do risco de óbito de forma geral de 7,1 vezes²⁷.

Com relação à frequência de NFP, verificamos índices semelhantes em ambos os grupos e semelhante à frequência relatada na literatura³⁹, porém com frequência de retransplantes menores do que as publicadas. Dessa forma, não foi possível associar NFP e retransplante ao uso de órgãos de DCE.

Outro aspecto importante que deve ser levado em consideração quando se avalia qualidade do enxerto e soluções para aumentar a oferta de órgãos é a assistência que os possíveis doadores recebem ao serem admitidos ou avaliados nos hospitais⁴⁰. Um suporte adequado e agressivo deve ser dado a todo paciente admitido ou avaliado, mesmo aqueles com prognóstico reservado com o intuito de dar o melhor atendimento. Todavia, naqueles casos onde se identifica lesões graves que impossibilitem a recuperação do paciente, identificar o mais breve, possíveis doadores e manter sua recuperação de forma agressiva, ainda que para manutenção dos seus órgãos, por meio de suporte adequado de UTI, ressuscitação volêmica, uso de DVA e até recuperação hormonal quando houver indicação^{40,41}. Dessa forma, é possível diminuir a perda de potenciais doadores, melhorar sua qualidade e inclusive diminuir a recusa familiar através de equipes engajadas e preparadas para tal abordagem, após o atendimento adequado à vítima⁴⁰.

Podemos observar a importância desse suporte agressivo, no intuito de manter a estabilidade hemodinâmica e a prevenção de parada cardiorrespiratória⁴². Em nosso estudo, identificamos que o histórico de parada cardiorrespiratória, quando associada a outros fatores de risco para mal funcionamento do enxerto, DCE, esteve associado a um risco maior de complicações e maior mortalidade, aumentado em 17,9 vezes o risco de mortalidade antes dos 30 dias, justificando ainda mais a importância de uma manutenção adequada do doador^{40,42}.

Dessa forma, em nosso levantamento, observamos a influência na sobrevida apenas para presença de bilirrubina elevada e histórico de PCR, nos receptores de DCE e resultados piores naquele grupo que apresentava MELD elevado e receberam o órgão de um DCE. Isso justifica de certa forma a

utilização desses órgãos, no entanto devemos ressaltar que trata-se de um estudo com uma casuística relativamente pequena e novos trabalhos com números maiores de pacientes podem reforçar as informações encontradas.

Em última análise, o que podemos observar é que de forma geral não existe enxerto ótimo e a grande maioria dos enxertos são utilizados desde que não haja uma contra-indicação clara.

5 CONCLUSÃO

O enxertos de doadores de critério expandido são utilizados de forma ampla e podem ser utilizados com segurança apresentando resultados semelhantes aos de DPa, tanto no período precoce, no período tardio como de forma global.

Naqueles receptores com MELD alto (≥ 20), a utilização de fígados de DCE impacta negativamente na sobrevida.

Fatores de risco que impactam negativamente na sobrevida de receptores de fígados de DCE, são bilirrubina elevada e parada cardiorrespiratória

Não foi observado aumento de NFP devido ao uso de fígados de DCE.

Não foi observada maior incidência de retransplante devido ao uso de fígado de DCE.

6 ANEXO

6.1 Anexo I – Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Meridional para realização da presente pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL MERIDIONAL

Cariacica, 16 de dezembro de 2010.

PARECER FINAL

Título do Projeto de Pesquisa: PERFIL DO DOADOR HEPÁTICO CADAVERÍCO NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO.

Pesquisador Responsável: Gustavo Peixoto Soares Miguel

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Meridional, após analisar o Projeto de Pesquisa intitulado: Perfil do doador Hepático Cadavérico no Estado do Espírito Santo, cumprindo com as exigências das Resoluções vigentes, **APROVOU** o referido projeto, em reunião realizada em 16 de dezembro 2010.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar relatórios parciais ao CEP Meridional a cada 6 meses e no final do estudo.

Atenciosamente,

Dr. José Airton de Arruda
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
do Hospital Meridional


Prof. Dr. José Airton de Arruda

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Meridional

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Meridional
Rua: São João Batista Nº 200 Trevo de Alto Lage – Cariacica – ES
CEP. 29.151-920 - Telefone: (27) 3346-2600 – 3346-2624

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JL, Neuberger J, Blumberg E, Temperman LW. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplantation* 2013; 19:3-26.
- 2) Mehrabi A, Fonouni H, Muller SA, Schimdt J. Current concepts in transplant surgery: liver transplantation today. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:245–260
- 3) Starzl TE. Liver transplantation. *Gastroenterology* 1997; 112:288–291
- 4) Busuttil RW., Farmer DG., Yersiz H., Hiatt JR., McDiarmid SV., Goldstein MI., Saab S., Han S., Durazo F., Weaver M., Cao C., Chen T., Lipshutz GS., Holt C., Gordon S., Gornbein J., Amersi F. e Ghobrial RM. Analysis of Long-term Outcomes of 3200 Liver Transplantations Over Two Decades - A Single-Center Experience. *Ann Surg* 2005; 241: 905–918
- 5) Yoshimura N, Okajima H, Ushigome H, Sakamoto S, Fujiki M, Okamoto M. Current Status of Organ Transplantation in Japan and Worldwide. *Surg Today* 2010; 40:514–525
- 6) Mies S. Transplante de Fígado. *Rev Ass Med Brasil* 1998; 44(2): 127-34
- 7) Colledan M. Split liver transplantation: technique and results. *Transplantation Reviews* 2005; 19:221–231.
- 8) Sepulveda A, Scatton O, Tranchart H, Gouya H, Perdigo F, Stenard F, Bernard D, Conti F, Calmus Y e Soubrane O. Split Liver Transplantation Using Extended Right Grafts: The Natural History of Segment 4 and Its Impact on Early Postoperative Outcomes. *Liver Transplantation* 2012; 18:413-422.
- 9) Wan P, Yu X e Xia O. Operative Outcomes of Adult Living Donor Liver Transplantation and Deceased Donor Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Transplantation* 2014; 20:425–436.
- 10) Takada Y, Suzukamo Y, Oike F, Egawa H, Morita S, Fukuhara S, Uemoto S e Tanaka K. Long-Term Quality of Life of Donors After Living Donor Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2012; 18:1343-1352.

- 11) Reddy MS, Narasimhan G, Cherian PT, Rela M. Death of a Living Liver Donor: Opening Pandora's Box. *Liver Transplantation* 2013; 19:1279–1284.
- 12) Hashimoto K, e Miller C. The use of marginal grafts in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15:92–101
- 13) Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes.
- 14) Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.160. de 29 de maio de 2006. Modifica os critérios de distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante, implantando o critério de gravidade de estado clínico do paciente.
- 15) Sharma P, Schaubel DE, Messersmith EE, Guidinger MK e Merion RM. Factors That Affect Deceased Donor Liver Transplantation Rates in the United States in Addition to the Model for End-Stage Liver Disease Score. *Liver Transplantation* 2012; 18:1456-1463.
- 16) Chaib E, Figueira ERR, Brunheroto A, Gatti AP, Fernandes DV, D'albuquerque LAC. Does The Patient Selection With Meld Score Improve Short-Term Survival In Liver Transplantation? *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2013; 26(4):324-327
- 17) Salvalaggio P, Afonso RC, Pereira LA, Ferraz-Neto BH. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from São Paulo, Brazil. *einstein* 2012; 10(3):278-85.
- 18) Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouille`res O, Duclos-Valle´e JC, Duvoux C, Lerut J, Le Treut YP, Moreau R, Mandot A, Pageaux G, Samuel D, Thabut D, Valla D e Durand F. Model for End-Stage Liver Disease Exceptions in the Context of the French Model for End-Stage Liver Disease Score–Based Liver Allocation System. *Liver Transplantation* 2011; 17:1137-1151.
- 19) Feng S. e Lai JC. Expanded Criteria Donors. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 633–649
- 20) Burroughs SG. e Busuttil RW. Optimal Utilization of Extended Hepatic Grafts. *Surg Today* 2009; 39:746–751
- 21) Renz JF., Kin C., Kinkhabwala M., Jan D., Varadarajan R., Goldstein M.,

- Brown Jr. R. e Emond JC. Utilization of Extended Donor Criteria Liver Allografts Maximizes Donor Use and Patient Access to Liver Transplantation. *Ann Surg* 2005; 242: 556–565
- 22) Broomhead RH, Patel S, Fernando B, O’Beirne J e Mallett S. Resource Implications of Expanding the Use of Donation After Circulatory Determination of Death in Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2012; 18:771-778.
- 23) Orman ES., Barritt IV AS., Wheeler SB. e Hayashi PH. Declining Liver Utilization for Transplantation in the United States and the Impact of Donation After Cardiac Death. *Liver Transplantation* 2013; 19:59-68.
- 24) Jay CL., Skaro AI., Ladner DP., Wang E., Lyuksemburg V., Chang Y, Xu H., Talakokkla S., Parikh N., Holl JL., Hazen GB. e Abecassis MM. Comparative Effectiveness of Donation After Cardiac Death Versus Donation After Brain Death Liver Transplantation: Recognizing Who Can Benefit. *Liver Transplantation* 2012; 18:630-640.
- 25) Attia M., Silva MA. e Mirza DF. The marginal liver donor – an update. *Transplant International* 2008; 21:713–724
- 26) Briceño J., Marchal T., Padillo J., Solórzano G. e Pera C. Influence Of Marginal Donors On Liver Preservation Injury. *Transplantation* 2002; 74:522–526.
- 27) Sirivatanauksorn Y., Taweerutchana V., Limsrichamrern S., Kositamongkol P., Mahawithitwong P., Asavakarn S., Tovikkai C. e Sanphasitvong V. Analysis of Donor Risk Factors Associated With Graft Outcomes in Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2012; 44:320–323.
- 28) Kaseje N., Lüthold S., Mentha G., Wildhaber B., Toso C, Belli D. e McLin V. Donor Hypernatremia Influences Outcomes Following Pediatric Liver Transplantation. *Eur J Pediatr Surg* 2013; 23:8–13.
- 29) Silberhumer GR., Rahmel A., Karam V., Gonen M., Gyoeri G., Kern B., Adam R., Muehlbacher F., Rogiers X., Burroughs AK e Berlakovich GA. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience. *Transplant International* 2013; 26:990–998.
- 30) Bacchella T., Galvão FHF., Almeida JLJ., Figueira ER., Moraes A. e Machado MCC. Marginal grafts increase early mortality in liver

- transplantation. Sao Paulo Med J. 2008;126(3):161-5.
- 31) Briceño J., Solórzano G. e Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 2000; 13(1):249-252.
- 32) MARÔCO, João. *Análise Estatística com o PASW Statistics (ex-SPSS). Report Number*, Lisboa, 2010
- 33) CORRAR, L.J.; PAULO, E.; DIAS FILHO, J.M. **Análise multivariada:** para os cursos de administração, ciências contábeis e economia. São Paulo: Atlas 2007; 542p.
- 34) Northup PG., Intagliata NM., Shah NL., Pelletier SJ., Berg CL. e Argo CK. Excess Mortality on the Liver Transplant Waiting List: Unintended Policy Consequences and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Inflation. *Hepatology* 2015; 61:285-291.
- 35) Keller EJ., Kwo PY. e Helft PR. Ethical Considerations Surrounding Survival Benefit-Based Liver Allocation. *Liver Transplantation* 2014; 20:140–146.
- 36) Bruzzone P., Giannarelli D., Nunziale A., Manna E., Coiro S., Lucia F., Frattaroli FM. e Pappalardo G. Extended Criteria Liver Donation and Transplant Recipient Consent: The European Experience. *Transplantation Proceedings* 2011; 43:971–973.
- 37) Rodrigue JR., Hanto DW. e Curry MP. Patients' Expectations and Success Criteria for Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2012; 17:11.
- 38) Dutkowski P., Oberkofler CE., Be'chir M., Mu'llhaupt B., Geier A., Raptis DA. e Clavien PA. The Model for End-Stage Liver Disease Allocation System for Liver Transplantation Saves Lives, but Increases Morbidity and Cost: A Prospective Outcome Analysis. *Liver Transplantation* 2011; 17:674-684.
- 39) Salvalaggio PR., Felga GE., Afonso RC. e Ferraz-Neto BH. Early Allograft Dysfunction and Liver Transplant Outcomes: A Single Center. Retrospective Study. *Transplantation Proceedings* 2012; 44, 2449–2451.
- 40) Youn TS. e Greer DM. Brain Death and Management of a Potential Organ Donor in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin* 2014;30:813–831.
- 41) Swain S. e Sardella B. Care of the Organ Donor in the ICU. *ICU Director*. 2012; 3:3.

- 42) Salim A., Martin M., Brown C., Rhee P., Demetriades D., e Belzberg H.
The Effect of a Protocol of Aggressive Donor Management: Implications
for the National Organ Donor Shortage. *J Trauma*. 2006; 61:429–435.